(Aus der physiologisch-chemischen Anstalt der Universität Basel)

Zur Frage der Resorption lipoidunlöslicher Salze durch die Haut

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde,
der hohen medizinischen Fakultät
der Universität Basel

vorgelegt von

Albert Wernli
aus Aarau

Druck von H. R. Sauerländer & Co., Aarau. 1928.

(Aus der physiologisch-chemischen Anstalt der Universität Basel)

Zur Frage der Resorption lipoidunlöslicher Salze durch die Haut

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde,
der hohen medizinischen Fakultät
der Universität Basel

vorgelegt von

Albert Wernli
aus Aarau

Druck von H. R. Sauerländer & Co., Aarau. 1928

Von der medizinischen Fakultät genehmigt auf Antrag von Herrn Professor K. Spiro.

Basel, den 18. Mai 1928.

R. Rössle, Dekan.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

I.

Jemehr von der modernen Therapie der parenterale Weg der Arzneiverabreichung begünstigt wird, umso dringender erhebt sich das Bedürfnis über die Frage der perkutanen Zuführung von Arzneimitteln Aufklärung zu erhalten, nämlich über die beiden Hauptprobleme Aufschluß zu bekommen: erstens welche Stoffe werden von der Haut aufgenommen, und zweitens übt die Beschaffenheit des Vehikels, d. h. die Salbengrundlage, auf die Resorption von der Haut einen wesentlichen Einfluß aus?

Die erste Frage wird, namentlich seit den Untersuchungen von W. Filehne meist dahin beantwortet, daß von den indifferenten Stoffen nur die lipoidlöslichen, und zwar auf dem Wege durch die Talgdrüsen von der Haut aus, in den Organismus eintreten können. Ist diese Anschauung richtig — und physikalisch-chemisch ist sie ohne weiteres einleuchtend — dann müssen alle neutralen Salze unter normalen Bedingungen, d. h. bei normaler nicht gelockerter Haut durch die Epidermis nicht hindurchgehen können.

Die Frage ist am einfachsten namentlich für solche Salze zu entscheiden, deren eines Ion leicht nachweisbar bezw. quantitativ bestimmbar ist, wie z. B. beim Jodion die Jodide, deren Resorption per os, Ausscheidung durch Niere, Speichel usw. ja außerordentlich häufig untersucht worden ist. Können Jodide von der Haut aus aufgenommen werden? Die Frage hat darum eine besondere Wichtigkeit, weil einerseits das Unguentum Kalii-jodati ein altbekanntes Arzneimittel ist, noch heute in Pharmakopöen vorkommt, während es aber andererseits von einer Autorität wie O. Schmiedeberg[1]) als „unwirksam und ganz überflüssig“ bezeichnet wird.

Ich stellte mir daher die Aufgabe festzustellen, wieviel Jod wird aus einer lege artis bereiteten und in die Haut eingeriebenen Jodkalisalbe im Harn ausgeschieden?

[1]) Grundriß d. Pharmak. 4. Aufl. 1902, 348.

II.

Die Bestimmung des Jodions im Harn hat bekanntlich einige Schwierigkeiten, es stehen uns dafür prinzipiell zwei Wege offen, einerseits Ueberführung in freies Jod, andererseits die Bestimmung als Ion. Der erste Weg ist nur gangbar, wenn alle die zahlreichen jodbindenden Substanzen des Harns vorher zerstört sind, also nach der Veraschung des Harns, bei dem anderen muß eine Trennung von den im Harn stets vorhandenen Chloriden vorgenommen werden. Der letztere Weg ist der weitaus einfachere, und ich habe mich bemüht auf Grund von methodischen Versuchen, bei denen mich Frl. Dr. C. Egg und Herr Dr. H. Moser mit größter Liebenswürdigkeit unterstützten, ihn weiter auszubauen. Bevor ich über diese Versuche, soweit sie zur Entscheidung der oben angeregten Frage benutzt wurden, berichte, möchte ich zunächst aus der außerordentlich großen Literatur über die Bestimmung des Jod einen kurzen Ueberblick geben, über die in den letzten 15 Jahren, d. h. seit Erscheinen der letzten Auflage des Neubauer-Huppert'schen Handbuches der Analyse des Harns erschienenen Arbeiten und zwar entsprechend folgenden vier Gruppen:

1. gravimetrische Methoden,
2. titrimetrische Methoden,
3. colorimetrische Methoden,
4. Elektrotitration.

1. Gravimetrische Methoden.

Sie beruhen darauf, daß das Jod in eine unlösliche Verbindung übergeführt, diese gewogen und daraus das Jod berechnet wird.

Sarvonat[1] fällt die Halogene mit Silbernitrat und wägt den Niederschlag. Hierauf löst er den Niederschlag zweimal in Ammoniak, das eine Mal unter Zusatz von KBr, das zweite Mal von KJ, wägt den Niederschlag nachher und berechnet aus den erhaltenen 3 Werten die einzelnen Halogene.

Bekk[2] filtriert die erhaltenen Silberhalogenide durch Asbest oder Glaswolle und wiegt. Durch Kaliumbichromat und

konzentrierte Schwefelsäure wird das Jod in die nichtflüchtige Jodsäure, Chlor und Brom als solche in Freiheit überführt. Durch Zusetzen einer konzentrierten Lösung von Natriumsulfit zu der auf das zehnfache verdünnten, filtrierten Lösung wird HJO_3 wieder zu AgJ reduziert, das daraus ausgefallene AgJ abfiltriert und gewogen. Das Filtrat enthält das vorher an Chlor und Brom gebundene Silber. Es wird durch einige Kristalle KJ in AgJ übergeführt und ebenfalls gewogen.

2. Titrimetrische Methoden.

Unter diesen möchten wir die von v. Fellenberg wieder verwendete Methode von Winkler[3] zuerst erwähnen. Die Jodide werden durch Chlorwasser in saurer Lösung oxydiert und das entstandene Jodat jodometrisch titriert. Er verbessert diese Methode später und gibt u. a. eine an, wobei er das in saurer Lösung durch $NaNO_2$ befreite Jod in Tetrachlorkohlenstoff aufnimmt und nach Zusatz von Harnstoff und Thiosulfat titriert[4].

Die Permanganatmethode wurde von Bernier und Péron[5] ausgearbeitet. Das Jodid wird durch $KMnO_4$ zu Jodat oxydiert und letzteres in saurer Lösung nach Zusatz von KJ mit Thiosulfat titriert.

Buchholtz[6] wandte diese Methode an zur Bestimmung kleinster Mengen Jod im Blut und Baughman und Skinner[7] empfehlen sie als geeignetste Methode zur Bestimmung von Jodiden in Mineralwässern und Solen.

Kendall[8] oxydiert in phosphorsaurer Lösung die Jodwasserstoffsäure mittels Natriumhypochlorit zu Jodsäure. Die Hypobromite und -Chlorite werden durch Kochen an zugefügtes Benzol gebunden, so daß Brom- und Chlorbenzol gebildet wird und das Jod titrimetrisch bestimmt.

Ein jodometrisches Verfahren gibt auch Hibbard[9] an, der Jod durch Erhitzen mit $Fe_2(SO_4)_3$, das Brom durch Versetzen mit CrO_3 in der Kälte austreibt und das Chlor mit $KMnO_4$ abdestilliert.

v. Fellenberg[10] hat zu seinen Untersuchungen über das Vorkommen von Jod in der Natur eine eigene Methode ausge-

arbeitet. Er kombiniert die titrimetrische Bestimmung mit der kolorimetrischen. Uns interessiert hier vor allem sein Vorgehen bei der Jodbestimmung im Harne. 10 cm^3 Harn werden mit 1 cm^3 gesättigter Pottaschelösung versetzt und eingedampft. Der Rückstand wird 2—3 mal vorsichtig geglüht, mehrmals mit Alkohol extrahiert, wieder geglüht und noch einmal extrahiert. Die vereinigten Alkohol-Auszüge werden in einer Platinschale auf dem Wasserbade eingedampft und geglüht, wieder extrahiert und eingedampft und mit der wässerigen Lösung des Rückstandes die kolorimetrische oder titrimetrische Bestimmung durchgeführt.

Für die Kolorimetrie[11] wird das durch Nitritschwefelsäure freigemachte Jod in besonderen Röhren mit Chloroform ausgeschüttelt und mit einer Standardlösung verglichen. — Bei größeren Mengen über 2 γ verfährt er nach Winkler und titriert mit n/500 Thiosulfatlösung.

La Rue Marsh[12] verascht den Harn unter Zusatz von NaOH und $NaNO_3$ in einem Silber- oder Nickeltiegel. In der einen Schmelze wird das Gesamthalogen nach Volhard bestimmt, in einer andern nach Verjagung des Jods durch Kochen mit $NaNO_2$ und H_2SO_4 der Rest.

R. von Bodé[13] versetzt den salpetersauern Harn mit einem Ueberschuß von Silbernitrat, behandelt den quantitativ gesammelten Niederschlag von AgJ und AgCl in salzsaurer Lösung mit Chlorwasser, wodurch das Jodid zu Jodat oxydiert wird. Das überschüssige Chlor wird durch Erhitzen entfernt, die abgekühlte Lösung mit Phosphorsäure angesäuert und in der filtrierten Lösung das Jod mit Thiosulfat titriert.

Schulek[14] bestimmt Jodide neben Bromiden, indem er in sehr schwach salzsaurer Lösung mit Bromwasser zu Jodsäure oxydiert, den Bromüberschuß durch Zusatz von Phenol ausfällt, ohne zu filtrieren mit Jodid und Phosphorsäure versetzt und mit Thiosulfat titriert.

Die Titrationsmethoden von Lang[15] beruhen darauf, daß das Jod der Jodide in Gegenwart von Blausäure durch Oxydationsmittel in Jodcyan übergeführt wird. Durch die Gleichgewichtsverhältnisse ist stets freies Jod während der Titration

in der Lösung. Erst bei Beendigung der Titration wird zugesetzte Stärke entfärbt.

3. Kolorimetrische Methoden.

von Fellenbergs Verfahren wurde oben schon erwähnt.

Autenrieth und Funk[16] befreien das anorganische gebundene Jod im Harn mittelst Natriumnitrit und schütteln in Chloroform aus. Ist das Jod organisch gebunden, so muß zuerst verascht werden.

Mc. Clendon[17] macht das Jod ebenfalls mit $NaNO_2$ frei, kolorimetriert aber mit Tetrachlorkohlenstoff, während Lange und Ward[18] dazu die Blaugrünfärbung des o-Tolidins benutzen, die durch freies Jod oder durch Oxydation von Jodiden durch H_2O_2 in neutraler Lösung entsteht.

4. Elektrotitrations-Methoden.

Kolthoff[19] gibt eine konduktometrische Titration von Jodiden in Gegenwart von Bromiden und Chloriden an. Sie beruht auf einer verschiedenen Reduktionskraft von HJ und HBr. Sie wird ausgeführt in einem Gefäß nach Dutoit mit einer Burette von 5 cm^3 Inhalt. Nach jeder Zugabe von Jodat wird die Leitfähigkeit gemessen und die Befunde graphisch aufgezeichnet. Der scharfe Knickpunkt läßt den Umschlagspunkt deutlich erkennen.

Derselbe Verfasser[20] gibt auch eine oxydopotentiometrische Titration der Jodide in Gegenwart von Halogeniden an. Sie beruht auf den beträchtlichen Potentialdifferenzen der freien Halogene. Zuerst wird J, dann Br und zuletzt Cl frei. Wenn alles J abgespalten ist, erhöht sich plötzlich das Potential. Oxydationsmittel: $K_2Cr_5O_7$, HJO_3 $KBrO_3$.

Dutoit und Weiße[21] benutzen das verschiedene Potential der Silberhalogenide, beruhend auf ihrer verschiedenen Löslichkeit, zur elektrometrischen Bestimmung.

Riegler[22] hat ein chronometrisches Verfahren zur Bestimmung von Jod im Urin ausgearbeitet, zu 10 cm^3 auf 10 % verdünnten Urin gibt man 5 Tropfen 25 % H_2SO_4, 5 Tropfen

2% $NaNO_2$ und ebensoviel 1% Stärkelösung. Nach 4—5maligem Umschütteln gibt man dazu 1 cm^3 Acetessigester, wobei man gleichzeitig das Chronometer in Bewegung setzt. Die Menge Jod in mgr berechnet sich nach der Formel $p = T/5$. (T = Zeit in Sek.)

Mislowitzer und Marthe Vogt[23] geben ein elektrotitrimetrisches Verfahren zur Bestimmung der Chloride im Blut und Serum an. Das Eiweiß wird im 10fach verdünnten Blute durch 2% siedende Monokaliumphosphatlösung gefällt. Nach dem Erkalten wird mit HNO_3 angesäuert und die Titratation mit n/100 $AgNO_3$ unter Vornahme der Potentialmessung sofort angeschlossen.

III.

Eigene Versuche zur Bestimmung von Jodiden neben Chloriden.

Die Methode beruht darauf, daß Silberjodid in verdünntem Ammoniak unlöslich ist, während sich Silberchlorid darin löst. Schon Wallace und Lamont[24] hatten diese Eigenschaft zur Trennung der beiden Silbersalze benutzt. Aber während sie die einzelnen Halogene aus der Differenz der Gewichte der Gesamthalogene und der Einzelhalogene berechnen, bestimme ich sie, indem ich eine Komponente titrimetrisch ermittle.

Der Gang der Analyse gestaltet sich folgendermaßen: Zunächst werden die Halogene J' und Cl' zusammen durch Titration mit $AgNO_3$ in saurer Lösung bestimmt. Dann wird das AgCl aus dem Niederschlag AgCl + AgJ durch 2,5% NH_3 heraus gelöst und in der ammoniakalischen Lösung das dem Cl entsprechende gelöste Ag durch einen Überschuß von KJ gefällt und der Überschuß an KJ in saurer Lösung nach der Methode von Ditz und Margosches[25] bestimmt. Es folgen zunächst Protokolle über die Einzeletappen dieses Vorgehens, d. h. es werden zunächst Belege über die NH_3-Löslichkeit von AgCl und AgJ gegeben, weiter über die Bestimmung von KJ nach der

obigen Methode und die Ermittlung von AgCl über die Fällung mit KJ in ammoniakalischer Lösung.

1. *Ammoniaklöslichkeit von AgCl und AgJ:* Zur Bestimmung der Grenzkonzentration, bei der AgCl noch in NH_3 löslich ist, werden zu je 2 cm_3 NH_3-Lösung, deren Konzentration durch eine $^1/_2$fache Verdünnung in geometrischer Progression abfiel, 3 Tropfen n/20-NaCl-Lösung und 3 Tropfen n/10-$AgNO_3$-Lösung zugefügt. Es ergab sich, daß AgCl sich noch in 0,27 % NH_3 löste, in 0,13 % nicht mehr. Über Nacht stehen gelassen veränderte sich die Löslichkeitsgrenze nicht.

	← AgCl löslich →					← AgCl unlöslich →		
NH_3	9	4,5	2,25	1,11	0,55	0,27	0,13	0,06	0,03 %

In einem zweiten Versuche fügte ich mehr AgCl zu der Menge NH_3, nämlich 0,3 cm^3 n/20 NaCl- und 0,2 cm^3 n/10 Ag NO_3-Lösung. Die Grenze der Löslichkeit wurde nicht verschoben dadurch.

Ein dritter Versuch orientierte mich darüber, ob bei den erreichten Löslichkeitsgrenzen ein echtes Gleichgewicht vorliege, d. h. ob es sich auch von der Seite des gefällten AgCl aus einstellte. In 10 Reagenzgläsern wurde aus 3 Tropfen n/20-NaCl und 3 Tropfen n/10-$AgNO_3$ ein AgCl-Niederschlag hergestellt und NH_3 in den obigen Konzentrationen dazu gefügt. Bis 1,12 % NH_3 bekam ich eine wasserklare Flüssigkeit, in 0,55 % NH_3 lagen einige ungelöste Körnchen und von 0,27 % an trübte ein milchiger Niederschlag das Reagenzglas.

	← AgCl löslich →				← AgCl unlöslich →				
NH_3	9,0	4,5	2,25	1,12	0,55	0,27	0,13	0,06	0,03 %

Ein vierter Versuch mit 0,3 cm^3 n/20 NaCl und 0,2 cm^3 n/10 $AgNO_3$ ergab dasselbe Resultat.

Die Löslichkeit von KJ in NH_3 wurde in entsprechender Weise bestimmt. Zu NH_3 von obigen Konzentrationen fügte ich je 0,5 cm^3 n/50 KJ und 0,2 cm^3 n/10 $AgNO_3$. In allen Gläsern entstand ein starker Niederschlag, milchig-weiß in den höhern Konzentrationen, gelblich-grün in den niedern. Inwieweit die Fällung in NH_3 eine quantitative war, wurde dadurch geprüft, daß die Filtrate vom AgJ-Niederschlag mit HNO_3 angesäuert wurden. Eine Trübung weist auf in NH_3 gelöstes AgJ hin. Die angesäuerten Filtrate blieben klar bis auf das von 9%igem NH_3.

2. *Bestimmung von Jodid.* 5 cm³ n/100 KJ wurden mit 10 cm³ n/100 KJO_3 und 20 cm³ n/10 H_2SO_4 versetzt, das entstandene, dem Jodid entsprechende Jod ausgekocht unter Zugabe von Talcum (zur Verhütung von Überschäumen) und der Rest von KJO_3 unter Zugabe von überschüssigem KJ durch Titration mit $Na_2S_2O_3$ bestimmt. Von den verwendeten Lösungen hatten die des KJ den Faktor 1,0, $KJO_3 = 1{,}212$, $Na_2S_2O_3 = 1{,}01$.

Es wurden 5,95 bezw. 5,92 cm³ n/100 $Na_2S_2O_3$ Lösung verbraucht. Hieraus berechnet sich der Jodidgehalt wie folgt:

a) $(10 . 1{,}212 - 5{,}95 . 1{,}01)\ ^5/_6 = 5{,}09$ cm³ n/100 KJ d. h. 101,8 %.
b) $(10 . 1{,}212 - 5{,}92 . 1{,}01)\ ^5/_6 = 5{,}12$ cm³ KJ d. h. 102,4 %.

3. *Bestimmung von Chlorid:* 5 cm³ n/100 NaCl (Faktor = 1,06) wurden mit der erforderlichen Menge n/100 $AgNO_3$ (5,3 cm³), 0,7 cm³ H_2O, 10 cm³ 5 % NH_3 und mit einem Überschuß von n/100 KJ (10 cm³) versetzt. Das überschüssige KJ wurde vom AgJ-Niederschlag durch mehrmaliges Auswaschen und Zentrifugieren getrennt und nach Ansäuern mit Schwefelsäure wie oben zurücktitriert. (In andern Fällen wurde das AgJ nur ein Mal abzentrifugiert und in einem aliquoten Anteil das KJ bestimmt). Das mit H_2SO_4 angesäuerte Zentrifugat wurde mit 20 cm³ KJO_3 Lösung versetzt, das Jod ausgekocht und das aus dem Rest des Jodats nach erneuter Zugabe von KJ entstandene Jod mit $Na_2S_2O_3$ zurücktitriert.

Verbraucht: 18,4 cm³ 1,01/100 $Na_2S_2O_3$.
Berechnung des überschüssigen Jodes:
$(20 . 1{,}212 - 18{,}4 . 1{,}01)\ ^5/_6 = 4{,}7$ cm³ n/100 KJ.

4,7 cm³ KJ wurden zurückgefunden, also wurden $10 - 4{,}7 = 5{,}3$ cm³ verbraucht zur Fällung des in NH_3 gelösten AgCl, d. i. die Menge, die auch theoretisch erwartet wurde.

Weitere Analysen bestätigten dieses Resultat.

4. *Bestimmung von Jodid neben Chlorid:* Es wurden 4 cm³ KJ und 4 cm³ NaCl mit einem Überschuß von $AgNO_3$ (12 cm³) versetzt und der Überschuß von $AgNO_3$ mit KJ und HNO_2 und Stärke als Indikator zurücktitriert. Es ergab sich daraus, daß 7,8 cm³ $AgNO_3$ verbraucht wurden.

Es wurden nun 5 cm³ n/100 KJ und 5 cm³ n/100 NaCl mit

der entsprechenden Menge n/100 $AgNO_3$ (9,75 cm^3) versetzt, nach Ansäuren mit HNO_3 zentrifugiert, der Niederschlag 3 mal mit je 5 cm^3 2,5 % Ammoniak ausgewaschen und in ein größeres Zentrifugenglas gebracht. Ein Überschuß von KJ (10 cm^3) wurde dazu gesetzt und mit etwas Kieselgur zentrifugiert. Das überschüssige KJ wurde auf jodometrischem Wege zurücktitriert und aus der Differenz des zugesetzten und zurücktitrierten KJ das Chlor bestimmt.

Für 10 cm^3 wurden verbraucht $(5{,}0 \cdot 1{,}212 - 3{,}57 \cdot 1{,}01)\ ^5/_6 = 2{,}02$. Für 25 cm^3: $2{,}02 \cdot 2{,}5 = 5{,}05$.

Erwartet: NaCl 5,05 cm^3	KJ 4,98 cm^3
Gefunden: NaCl 5,05 cm^3	KJ 4,95 cm^3

Ich versuchte nun, die Methode für die Bestimmung des Jods im Urin anzuwenden: Zu 1 cm^3 1 : 10 verdünntem Urin wurden 5 cm^3 n 100 KJ, 10 cm^3 $AgNO_3$ und $^1/_2$ cm^3 HNO_3 fum. zugesetzt und abzentrifugiert. Im Zentrifugat wurde das überschüssige $AgNO_3$ mit KJ und HNO_2 und Stärke als Indikator zurücktitriert. Ich erhielt:

a) 4,125 cm^3 KJ b) 4,046 cm^3 KJ

Der Niederschlag enthielt also:

a) $10 - 4{,}125 = 5{,}87$ cm^3 n/100 Chloride und Jodide

b) $10 - 4{,}05 = 5{,}95$ cm^3 n/100 Choride und Jodide.

Er wurde im ganzen mit 12 cm^3 2,5 % NH_3 ausgewaschen und die ammoniakalische Lösung mit 7,5 cm^3 KJ versetzt und mit etwas Kieselgur zentrifugiert. Das überschüssige KJ wurde in aliquoten Teilen (10 cm^3) zurücktitriert.

a) Für 10 cm^3 wurden 2,05 cm^3 n/100 $Na_2S_2O_3$ verbraucht.
$7{,}5 - (10 \cdot 1{,}212 - 2{,}05 \cdot 1{,}01) \cdot 1{,}95\ ^5/_6 = 0{,}77$ cm^3 n/100 NaCl.
$5{,}87 - 0{,}77 = 5{,}1$ cm^3 n/100 KJ, d. h. 102 %.

b) Für 10 cm^3 wurden 2,05 cm^3 $Na_2S_2O_3$ verbraucht.
$7{,}5 - (10 \cdot 1{,}212 - 2{,}05 \cdot 1{,}01) \cdot 1{,}95 \cdot\ ^5/_6 = 0{,}77$ n/100 NaCl.
$5{,}95 - 0{,}77 = 5{,}18$ cm^3 n/100 KJ, d. h. 103,6 %.

V.

Herr Dr. Moser und ich, wir rieben uns jeder 20 g Jodkalium-Salbe in den Unterarm vorsichtig und gründlich ein und sammelten während der nächsten 48 Stunden den Harn in ab-

gemessenen Zeiträumen. Bei der Untersuchung des Harns stellte sich heraus, daß der erhaltene Silberniederschlag quantitativ in 3%igem Ammoniak löslich war. Da nach den oben angegebenen Versuchen Silberjodid in 3%igem Ammoniak sich nicht löst, so können also in den Harn nur minimale Mengen eingetreten sein. In dem nach der KJ-Einreibung gesammelten Harn ließ sich auch nach dieser Methode kein Jod nachweisen. Ich wandte noch folgende Anreicherungsmethode an, um ganz sicher zu sein, daß der Harn jodfrei war.

200 cm^3 Harn wurden mit n-HNO_3 angesäuert und $AgNO_3$ in größerer Menge zugesetzt. Da AgJ zuerst ausfällt, ist es nicht nötig zuzusetzen, bis kein Niederschlag mehr entsteht. Der entstandene Niederschlag wird abzentrifugiert und mit verdünnter HNO_3 ausgewaschen. Zinkstaub und 5 cm^3 2n-H_2SO_4 und 15 cm^3 H_2O werden zugesetzt. Dabei geht AgJ über in das lösliche ZnJ_2. Zu einem aliquoten Teil der filtrierten Lösung werden im Scheidetrichter 10 cm^3 Chloroform, etwa 1 gr $NaNO_2$ und soviel konzentrierte H_2SO_4 zugegeben, bis sich nitrose Dämpfe entwickeln. Das so frei gemachte Jod wird mit Chloroform ausgeschüttelt und mit einer Chloroformlösung von bestimmten Jodgehalt verglichen. Ich konnte auf diese Weise noch 1 mgr Jod, das in Form von KJ dem Harne zugesetzt war, nachweisen, während ½ mgr Jod Chloroform nicht mehr rötete.

Wie man sieht, ist das Ergebnis vollkommen übereinstimmend mit dem Urteil, das Schmiedeberg über die Jodkalisalbe abgegeben hat, das wir auch oben angeführt haben.

Es ist dabei zu bemerken, daß wir in der Jodkalisalbe eine heterogene Salbe insofern vor uns haben, als ja das Kaliumjodid natürlich sich in dem Schweinefett *nicht in echter Lösung* befindet, sondern daß die Salbe nur eine scheinbar homogene Mischung darstellt. Dem entsprechen auch einige Beobachtungen, die Herr Dr. Moser und ich gemacht haben. Wir sahen beide, daß unser Harn auffallend fettreich war, derartig, daß wir sogar daraus einen relativ reichlichen Aetherextrakt bekamen. Dem entspricht weiter ein Befund, den Dr. Moser machte: er stellte fest, daß das Fett der Jodkalisalbe nach etwa 30 Stunden vollkommen resorbiert war, daß aber noch reichliche Mengen Jod-

kalium auf der Haut zurückgeblieben waren. Nach Abnahme des Verbandes färbte sich nämlich die Wäsche innerhalb einiger Stunden rotbraun von elementarem Jod, das sich aus dem Jodkalium durch Schweiß oder durch Oxydase der Haut gebildet hatte.

In der neuen Auflage von Hagers Handbuch der pharmazeutischen Praxis ist in Band 2, Seite 19 angegeben, daß nach der ungarischen Pharmakopöe immer bei Verordnung von Unguentum Kaliijodati eine jodhaltige Salbe Unguentum Kaliijodati cum jodo zu dispensieren ist, die in hundert Teilen 4 g Kaliumjodid und 4 g Jod enthält. Nach meinen obigen Versuchen ist nicht zu leugnen, daß eine solche Verordnung wissenschaftlich begründet erscheint.

Meine Versuche zeigen, daß eine Resorption von Jodkalium durch die normale Haut nicht nachweisbar ist, und damit erscheint, bis zur Lieferung des Gegenbeweises der Schluß gerechtfertigt, daß eine perkutane Einführung lipoidunlöslicher Salze nicht möglich ist.

Literaturangaben.

1. Sarvonat: Journ. Pharm. et Chim. (7) **5.** 494.
2. Bekk: Chem. Zeitg. **39.** 405—6.
3. Winkler: Ztschr. für analyt. Ch. **39.** 81 (v. Weszelszky).
4. Winkler: Ztschr. für angew. Ch. **28.** 477—80. 494—96. (28/9). 1915.
5. Bernier u. Péron: Journ. Pharm. et Chim. (7) **3.** 242—48.
6. Buchholtz: Arch. f. expr. Path. u. Pharm. **81.** 289 - 368. 1917.
7. Baughman and Skinner: Journ. Ind. and Engin. Chem. **11.** 563—68. 1919.
8. Kendall: Journ. Americ. Chem. Soc. **34.** 894—909 (Juli).
9. Hibbard: Ind. and Engin. Chem. **18.** 836—38 Berkeley.
10. v. Fellenberg: Biochem. Ztscht. **139.** 371—451. **152** 116 - 190.
11. „ Biochem. Ztschr. **184.** 85.
12. La Rue Marsh: Journ. of laborat. and med. **8.** 271—72.
13. R. von Bodé: Biochem. Ztschr. **160.** 386.
14. Schulek: Ztschr. f. analyt. Ch. **66.** 161.
15. Lang: Ztschr. für anorg. Ch. **122.** 332 (1922).
16. Autenrieth und Funk: Münch. Med. Wochenschrift. **59.** 2657—60 1912. 2736 39 1912.
17. Mc. Clendon: Journ. Biol. Chem. **60.** 289.
18. Lange und Ward: Journ. Americ. Chem. Soc. **47.** 1000.
19. Kolthoff: Chem. Weekblad **16.** 926—29. Ref. Chem. Zentralblatt: 1919. IV. 346.
20. Kolthoff: rec. trav. chim. Pays-Bas (4) I. **39** 208—14. 1920.
    Ref. Chem. Zentralblatt: 1921. IV. 625.
21. Dutoit und Weisse: Journ. de Chimie physique: **9.** 630—40.
22. Riegler: C. r. soc. de biologie. **87.** 733—34. 1922.
23. Mislowitzer und Vogt: Bioch. Ztschr. **159.** 80. 1925.
24. Lamont und Wallace: Fresenius: Anleitung zur quantitativen Analyse, 6. Aufl. **1.** 660.
25. Ditz und Margosches: Chem. Zeitung 1904, 2. 1191.

Literatur über die perkutane Resorption von Jodkali.

Filehne:	Berliner klin. Wochenschrift 1898.
Lion:	Festschrift für Kaposi 1900, S. 635.
Hirschfeld u. Pollio:	Archiv für Dermatologie und Syphilis **72** 163 1904.
Heffter:	Ebenda **72** 171 1904.
Lipschütz:	„ **74** 265 1905.
Lifschitz:	„ **75** 353 1905.
Sauerland:	Biochemische Zeitschrift 1912 **40** 56.

Curriculum vitae.

Der Unterzeichnete wurde am 27. Mai 1902 in seiner Heimatstadt Aarau als Sohn des Julius Wernli, Zollamtsvorstand, und dessen Frau Verena geb. Wernli geboren. Dort durchlief er alle Schulen bis zur Gymnasialmaturität im Jahre 1922.

Das Studium der Medizin fing er in Genf an, wo er im Frühjahr 1923 die naturwissenschaftliche Prüfung bestand. Anatomie und Physiologie studierte er in Basel und machte dort das zweite Examen im März 1924. Das erste klinische Semester absolvierte er an der gleichen Universität und siedelte dann für das folgende halbe Jahr nach Zürich über. 1925/26 verbrachte er studienhalber in Paris. Nach Verlauf dieser 2 Semester kehrte er nach Zürich zurück, wo er sich für das Schlußexamen vorbereitete und seit dem 3. Dezember 1927 ist er im Besitz des schweizerischen Arztdiploms. Seine Dissertation machte er unter der Leitung von Herrn Prof. Spiro in Basel.

Albert Wernli.